

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 84450005.8

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 311/30**
A 61 K 31/35

(22) Date de dépôt: 07.03.84

(30) Priorité: 01.04.83 FR 8305567

(43) Date de publication de la demande:
10.10.84 Bulletin 84/41

(84) Etats contractants désignés:
BE CH DE GB IT LI LU NL

(71) Demandeur: SOCIETE CORTIAL S.A.
7 rue de l'Armorique
F-75015 Paris(FR)

(72) Inventeur: Creuzet, Marie-Hélène
Résidence Jardin de Gambetta T3
F-33000 Bordeaux(FR)

(72) Inventeur: Feniou, Claude
5 rue du Général Guillaumat
F-33600 Pessac(FR)

(72) Inventeur: Guichard, Françoise
Les Cèdres Parc des Tourelles Rue St Elisabeth
F-33200 Bordeaux(FR)

(72) Inventeur: Mosser, Jacqueline
Rue du Colonel Rozanoff
F-33160 Saint-Medard-en-Jalles(FR)

(72) Inventeur: Prat, Gisèle
Hameau de Noailles - Villa 18
F-33400 Talence(FR)

(72) Inventeur: Pontagnier, Henri
21 rue Edouard Vaillant
F-33600 Pessac(FR)

(74) Mandataire: Tajan, Marie-Thérèse
LABORATOIRES SARGET Avenue du Président JF
Kennedy
F-33701 Merignac(FR)

(54) Nouveaux dérivés de la tétrahydroxy-3', 4', 5, 7 flavone, leur méthode de préparation et leur emploi thérapeutique.

(57) La présente invention a pour objet des dérivés de la quercétine ou de la fisétine substitués sur l'oxygène en position 3 par des groupements tels que alkyle inférieur, cycloalkyle, méthanesulfonyle ou paratoluènesulfonyle.

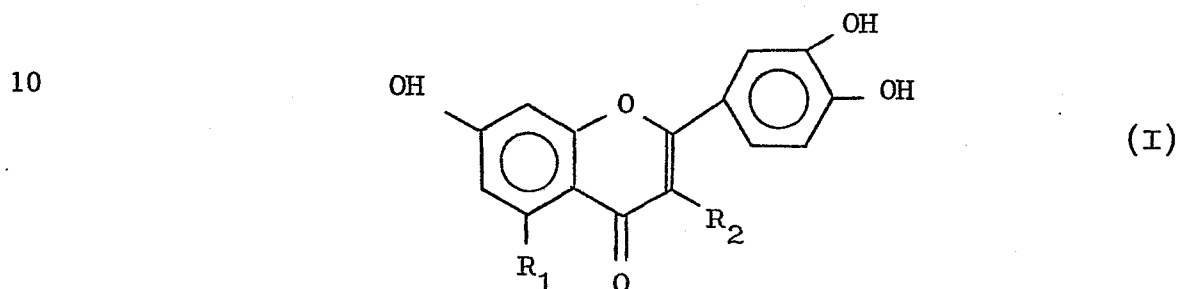
Les dérivés substitués par méthanesulfonyle ou paratoluènesulfonyle sont obtenus à partir d'un O-glycoside-3 dont on bloque les groupements OH phénoliques sous forme de benzoate, et dont on libère le OH en position 3 par action d'HCl concentré; cet OH est estérifié par le chlorure de mésityle ou le chlorure de l'acide paratoluènesulfonique et les groupements benzoates sont éliminés par traitement à la soude. Les dérivés O substitués par alkyle ou cycloalkyle sont préparés à partir d'un acétonitrile et d'un métadiphénol convenablement substitués; le dérivé ainsi obtenu réagit avec l'anhydride de l'acide dibenzoyloxy-3,4 benzoïque et la flavone obtenue est débenzylée par hydrogénolyse.

Les dérivés faisant l'objet de la présente invention sont utiles en thérapeutique préventive ou curative des complications oculaires et nerveuses du diabète et sont également utiles en tant qu'hypolipidémiants ou hypoglycémiants.

Nouveaux dérivés de la tétrahydroxy-3', 4', 5, 7 flavone, leur méthode de
préparation et leur emploi thérapeutique

La présente invention concerne de nouvelles hydroxy-3 flavones diversement
5 substituées sur l'oxygène en position 3, leur méthode de préparation et leur
application thérapeutique.

Les nouveaux produits faisant l'objet de la présente invention ont pour
formule générale



15

dans laquelle $R_1 = H$ ou OH et $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C6, cyclo-
alcoxy de C5 à C8, méthanesulfonyloxy ou paratoluènesulfonyloxy sous réserve
que R_1 soit différent de OH si $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C4.

Les produits tels que $R_1 = OH$ sont dérivés de la quercétine et les
20 produits tels que $R_1 = H$ sont dérivés de la fisétine.

On connaissait déjà quelques éthers méthyliques, et en particulier
O-méthyl-3, de flavonols. Un certain nombre sont des dérivés naturels. La
Société Biosedra avait breveté le 21 Mai 1970 sous le N° 70 18458 la
pentabenzylquercétine utilisée en thérapeutique dans les indications
25 classiques des flavonoïdes (inhibition de l'hyperperméabilité et réduction de
la fragilité capillaire).

La Société Hoffman-la-Roche a déposé le 9.4.1980 sous priorité anglaise du
10.4.1979 un brevet européen n° 19081 décrivant des alcoxy-3 dihydroxy-5,7
flavones à activité antivirale et en particulier des produits répondant à la
30 formule générale I avec $R_1 = OH$ et $R_2 =$ alcoxy inférieur de C1 à C4 et de
préférence égal à méthoxy ou éthoxy. Ces produits bien que compris dans la
formule générale telle qu'elle est présentée dans ce brevet européen ne sont
toutefois pas décrits dans les exemples illustrant l'invention.

Nous avons maintenant découvert que les flavones de formule I avec

$R_1 = \text{H}$ ou OH et $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C6, cycloalcoxy de C5 à C8, méthanesulfonyloxy ou paratoluènesulfonyloxy sous réserve que R_1 soit différent de OH si $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C4, présentent des propriétés inhibitrices de l'aldose réductase permettant leur emploi dans la

5 prévention des complications, oculaires et nerveuses en particulier, du diabète. Ces nouveaux produits sont également utiles en tant qu'hypoglycémifiants et hypolipidémifiants.

Les produits faisant l'objet de la présente invention sont préparés de la façon suivante :

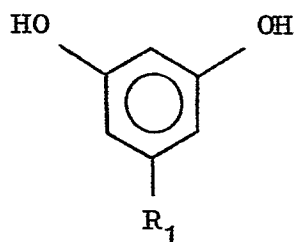
10 - Les produits de formule I tels que $R_2 =$ méthanesulfonyloxy ou paratoluènesulfonyloxy sont préparés à partir des glycosides de flavones tels que $R_1 = \text{H}$ ou OH et $R_2 = \text{O-glycosyl}$. Les groupements phénoliques libres du glycoside sont bloqués par exemple sous forme d'esters benzoïques ; l'aglycone est obtenue par action d'acide chlorhydrique concentré. Le groupement OH-3 du

15 flavonol est ensuite estérifié par le chlorure de mésityle ou le chlorure de l'acide paratoluènesulfonique. Les groupements benzoates sont éliminés par traitement à la soude.

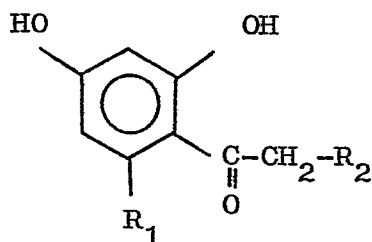
- Les produits de formule I tels que $R_1 = \text{H}$ ou OH et $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C6 ou cycloalcoxy de C5 à C8, sous réserve que R_1 soit

20 différent de OH si $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C4, sont préparés par action d'un dérivé de formule

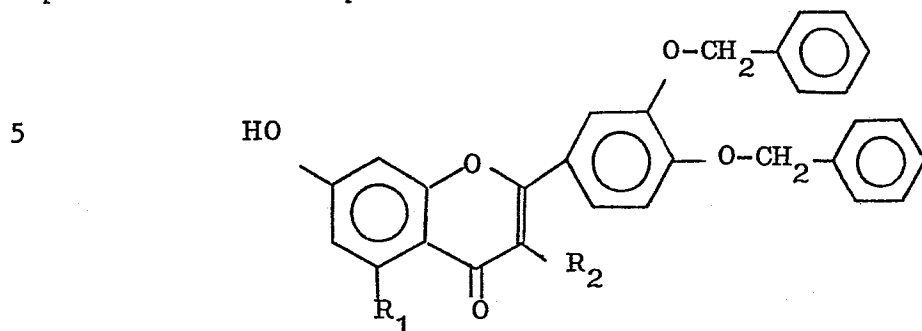
25 $R_2\text{CH}_2\text{CN}$ et de



en présence d'acide chlorhydrique conduisant à



Ce dérivé réagit avec l'anhydride de l'acide dibenzyloxy-3,4 benzoïque pour conduire à un produit de formule



10 Cet éther est transformé en produit de formule I par hydrogénolyse en présence par exemple de palladium/BaSO₄.

La présente invention va être illustrée par les exemples suivants.

Exemple 1

15 Synthèse de la cyclohexyloxy-3 tétrahydroxy-5,7,3',4' flavone ; produit de formule I avec $R_1 = OH$, $R_2 =$  $O-$; nom de code COR 1983.

Synthèse du cyclohexyloxyacétonitrile

Dans un réacteur de Grignard de 500 cm³ on introduit 100g de
20 cyclohexanol, 40 g de trioxane, 200 cm³ de toluène. Ce mélange est porté à 0°C sous agitation. On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant quatre heures. L'eau formée est décantée.

Le chlorométhoxycyclohexane est séché puis distillé. Eb = 75°C sous 27 millibars . Un mélange composé de 62 g de ce dérivé et 56 g de cyanure
25 cuivreux est chauffé au reflux à 120°C pendant 4 heures. Le cyclohexyloxyacétonitrile est distillé. Eb 60-70°C sous 0,014 millibars. Rendement 75 %.

Synthèse du cyclohexylglycoloyl-2 phloroglucinol

On dissout dans 500 cm³ d'éther anhydre 20 g de cyclohexyloxyacé-
30 tonitrile et 18 g de phloroglucinol anhydre. On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 4 heures à 0°C et on maintient sous agitation une nuit à 0°C. On filtre. Le chlorhydrate de cétimine est repris dans 250 cm³ d'éthanol bouillant et 250 cm³ d'eau chaude sont ajoutés. Le mélange est chauffé au reflux pendant trois heures. La réaction est suivie en

chromatographie sur couches minces. Après refroidissement le cyclohexylglycoloyl-2 phloroglucinol se sépare sous forme d'huile puis cristallise. Il est recristallisé dans un mélange alcool/eau, repris dans du chloroforme puis précipité dans de l'éther de pétrole. Rendement 60 %.

5

Synthèse de l'anhydride de l'acide dibenzyloxy-3,4 benzoïque

Dans un réacteur de Grignard de 2 litres on introduit 138 g de dihydroxy-3,4 benzaldéhyde, 138 g de carbonate de potassium et un litre de diméthylformamide (DMF). Le mélange est porté au reflux sous agitation. 253 g de chlorométhylbenzène sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation au reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, le sel ayant précipité est filtré et lavé avec un peu de DMF. Le milieu réactionnel est versé par petites quantités dans 15 litres d'eau glacée sous bonne agitation. Le dibenzyloxy-3,4 benzaldéhyde précipite sous forme pâteuse puis cristallise. 15 Le solide est filtré puis repris dans du méthanol bouillant. Après une filtration à chaud, on refroidit la solution méthanolique sous agitation et le précipité formé est filtré, lavé avec du méthanol glacé, de l'éther éthylique, puis séché. Rendement 77 %.

Dans un ballon de 4 litres le mélange composé de 1,5 litre d'eau, 700 20 cm³ de pyridine, 245 g de dibenzyloxy-3,4 benzaldéhyde est chauffé au reflux. 162 g de permanganate de potassium sont ajoutés peu à peu. Le mélange est chauffé au reflux pendant une heure puis filtré à chaud et lavé avec un litre d'eau bouillante. Le premier filtrat est concentré pour éliminer la pyridine. Après acidification par H₂SO₄ au 1/2 de l'ensemble des filtrats, 25 le précipité est filtré puis lavé avec de l'eau et séché. Rendement 85 %.

Le mélange constitué de un litre de benzène, 130 g d'acide dibenzyloxy-3,4 benzoïque et 45 cm³ de chlorure de thionyle est chauffé pendant deux heures au reflux et sous agitation. Après évaporation et reprise à l'éther, le chlorure d'acide est filtré et lavé à l'éther froid. Rendement 90 %.

30 Dans un ballon muni d'un desséchant le mélange constitué par 1,5 l d'éther anhydre, 290 cm³ de pyridine, 100,2 g d'acide dibenzyloxy-3,4 benzoïque et 105,7 g du chlorure de l'acide dibenzyloxy-3,4 benzoïque est agité pendant 24 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite versé dans 8 litres d'eau glacée. Après 45 mn d'agitation le précipité est filtré, lavé avec un

litre d'acide chlorhydrique 0,1N glacé, un litre de Na_2CO_3 0,1N glacé puis un litre d'eau glacée. Le solide est solubilisé dans CHCl_3 ; on décante, sèche et évapore et l'anhydride est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Rendement 88 %.

5

Synthèse de la dibenzyloxy-3',4' dihydroxy-5,7 cyclohexyloxy-3 flavone

Dans un ballon de 2 litres on introduit 13,3 g de cyclohexylglycoloyl-2 phloroglucinol préparé selon 1b, 130 g d'anhydride préparé selon 1c et 28 cm^3 de triéthylamine. Le mélange réactionnel est plongé dans un bain à 10 170°C. Il est chauffé 3 heures sous agitation puis refroidi à 100°C. Après addition de 1 litre de méthanol puis 60 cm^3 de potasse à 60 % il est chauffé 45 mn au reflux. Après refroidissement à 30°C on ajoute 1,5 litre d'eau froide. Le précipité formé est filtré. La phase aqueuse est extraite 3 fois à 15 l'éther. La solution est amenée à pH 10 avec un courant de CO_2 , extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée, évaporée. Le résidu est repris dans l'éther. Rendement 64 %.

Synthèse de la cyclohexyloxy-3 tétrahydroxy-5,7,3',4' flavone

On introduit dans un ballon de deux litres 27 g de dibenzyloxy-3',4' 20 dihydroxy-5,7 cyclohexyloxy-3 flavone, 500 cm^3 d'acétone, 500 cm^3 de méthanol, 8 spatules de palladium sur BaSO_4 à 5 %. Le mélange est agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 3 heures. La réaction est suivie en chromatographie sur couches minces. Après filtration sur millipores on évapore la solution. Rendement 98 %.

25 Spectre de RMN dans le DMSO- d_6 : 0,8-2,3 ppm, 10 protons, massif complexe, CH_2 ; 4,0-4,6 ppm, 1 proton, massif complexe, H-C-O- ; 6,2 ppm, 1 proton, doublet, H-6 ; 6,4ppm, 1 proton, doublet, H-8 ; 6,9 ppm, 1 proton, doublet, H-5' ; 7,3-7,8 ppm, 2 protons, massif complexe, H-2' + H-6' ; 9,9 ppm, 3 protons, dôme, OH-7 + OH-3' + OH-4', échangeables avec D_2O ; 12,8 ppm, 1 30 proton, singulet, OH-5 échangeable avec D_2O .

PF = 260-270°C (banc Kofler).

Microanalyse élémentaire : calculé C 65,62 % ; H 5,24 % ; O 29,13%

Trouvé C 65,63 % ; H 5,30 % ; O 29,40 %.

On prépare de la même façon l'éthoxy-3 trihydroxy-7,3',4' flavone, produit de la formule I avec $R_1 = H$ et $R_2 = OC_2H_5$; nom de code COR 1987

Spectre de RMN dans le DMSOD6 : 1,3 ppm, 3 protons, triplet, CH_3 ; 4,1 ppm, 2 protons, quadruplet, CH_2 ; 6,7-8,1 ppm, 6 protons, massif 5 complexe, protons aromatiques ; 9,9 ppm, 3 protons, pic large, OH, échangeable avec D_2O .

PF = 254°C (appareil Mettler).

Exemple 2

10 Synthèse de la méthanesulfonyloxy-3 tétrahydroxy-3',4',5,7 flavone ; produit de formule I avec $R_1 = OH$, $R_2 = CH_3-SO_2-O$; nom de code COR 1988.

Synthèse de tétrabenzoyloxy-3',4',5,7 flavone

800 g de carbonate de potassium sont dissous dans 7 litres d'eau. 100 g de
15 rutine sont ajoutés sous agitation. Quand le mélange est devenu limpide, on ajoute 400 cm^3 de chlorure de benzoyle en deux fois. Le mélange est maintenu sous agitation vigoureuse pendant deux heures. Le solide est filtré et lavé à neutralité. Il est séché sous vide sur P_2O_5 , puis mis en suspension dans 3 à 4 litres d'éther éthylique ; le mélange est agité vigoureusement. Le solide
20 est filtré et cette manipulation est renouvelée une seconde fois. 205 g de tétrabenzoate de rutine brut ainsi obtenus sont dissous dans 1,3 litre d'éthanol bouillant. 400 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés en une fois. Le mélange est agité en maintenant au reflux de l'éthanol pendant une heure. La phase alcoolique est séparée du solide qui a précipité en masse
25 visqueuse. Le solide est broyé dans un mortier et lavé à l'eau puis dissous dans du chloroforme. Après lavage à l'eau, séchage et évaporation, le résidu est repris dans 700 cm^3 d'acétone. Le mélange est porté au reflux sous agitation, filtré à chaud. Le solide est lavé avec un peu d'acétone. Rendement 28,2 % (par rapport à la rutine).

30

Synthèse de la méthanesulfonyloxy-3 tétrahydroxy-3',4',5,7 flavone

49 g de tétrabenzoate de quercétine sont dissous dans 180 cm^3 de pyridine. 10 cm^3 de chlorure de mésityle sont ajoutés. Le mélange est maintenu sous agitation pendant une heure à température ambiante. Une nouvelle

quantité de 10 cm³ de chlorure de mésityle est rajoutée et l'agitation est maintenue à température ambiante pendant trois heures. Le mélange est versé dans l'eau glacée sous agitation. Après filtration le solide est lavé à l'eau, dissous dans du chloroforme. La phase chloroformique est séchée et évaporée.

5 600 cm³ d'acétone sont rajoutés au résidu d'évaporation. Le mélange est porté au reflux sous agitation puis filtré à chaud. Rendement 54,3 %.

8 g de tetrabenzoate de méthanesulfonyloxy-3 flavone sont dissous dans un mélange de 1,5 litres d'acétone et de méthanol bouillant et sous argon. 2 g de soude dissous dans du méthanol sont ajoutés au mélange réactionnel. Après
10 avoir vérifié par chromatographie en couches minces que la réaction est totale, le mélange est refroidi et le pH est amené vers 9 à l'aide d'un courant de CO₂. Les solvants sont évaporés. De l'acétate d'éthyle est ajouté au résidu. Le mélange est mis sous agitation, puis le solvant est décanté. Le résidu est solubilisé dans l'eau. La solution est neutralisée en utilisant du
15 CO₂ et le précipité est filtré. Il est séché sous vide sur P₂O₅.
Rendement 38 %.

Spectre de RMN dans DMSOD6 : 3,5 ppm, 3 protons, singulet, CH₃ ;
6,3 ppm, 1 proton, doublet, H-6 ; 6,5 ppm, 1 proton, 1 doublet, H-8 ; 7,0 ppm,
1 proton, 1 doublet, H-5' ; 7,3-7,7 ppm, 2 protons, massif complexe, H-2' +
20 H-6' ; 10,0 ppm, 3 protons, dôme, OH-7 + OH-3' + OH-4', échangeables avec
D₂O ; 12,1 ppm, 1 proton, dôme, OH-5, échangeable avec D₂O.

PF = 233°C. (appareil Mettler)

On prépare de la même façon la paratoluènesulfonyloxy-3
tétrahydroxy-5,7,3',4' flavone, produit de formule I avec R₁ = OH et
25 R₂ = paratoluènesulfonyloxy ; nom de code COR 1990.

Les propriétés pharmacologiques des produits faisant l'objet de la
présente invention sont exposées ci-après.

L'intérêt des produit de la présente invention dans le traitement et la
prophylaxie des complications du diabète a été mis en évidence in vitro par la
30 détermination de l'activité inhibitrice de l'aldose réductase et in vivo dans
le modèle de la neuropathie induite par la streptozotocine.

Inhibition de l'aldose reductase in vitro

L'enzyme est extraite de cristallins de boeufs par la méthode décrite par Hayman S. et Kinoshita J.H. (J. Biol. Chem. 1965, 240, 2, 877). Le pourcentage d'inhibition de la capacité de l'enzyme à réduire le glycéraldéhyde en 5 glycérol sous l'effet du produit à tester est déterminé par dosage spectrophotométrique de la quantité de NADPH réagissant suivant la méthode décrite par Hayman et Kinoshita. Nous donnons ci-après entre parenthèses après chaque produit la valeur du log 1/CI50 où CI50 représente la concentration exprimée en mole/l entraînant 50 % d'inhibition de l'activité enzymatique :
10 COR 1983 (5,8), COR 1987 (6,3), COR 1988 (6,8), COR 1990 (5,5). Ces valeurs sont à comparer à la valeur correspondante pour la quercétine (5,0);

Neuropathie à la streptozotocine

4 lots de 10 rats pesant environ 200 g sont traités de J -2 à J +3 par un 15 julep gommeux du produit à tester. A J0 les animaux reçoivent une injection IP de 100 mg/kg de streptozotocine dissoute dans un tampon citrate. La glycémie est déterminée 24 heures et 3 jours après l'injection de l'agent diabétogène. Les rats sont sacrifiés le 3^e jour après l'injection de streptozotocine et les nerfs sciatiques sont prélevés pour déterminer les taux de sorbitol et 20 d'inositol. Testé dans ces conditions le COR 1988 entraîne une diminution du taux de sorbitol qui passe de $0,819 \pm 0,215$ mg/kg chez les témoins à $0,608 \pm 0,049$ mg/kg chez les animaux traités par 50 mg/kg et à $0,482 \pm 0,091$ mg/kg chez les animaux traités par 100 mg/kg. De même le taux d'inositol passe de $2,174 \pm 0,481$ mg/kg chez les témoins à $1,593 \pm 0,109$ mg/kg chez les animaux 25 traités par 25 mg/kg, à $1,430 \pm 0,104$ mg/kg chez les animaux traités par 50 mg/kg et à $1,402 \pm 0,130$ mg/kg chez les animaux traités par 100-mg/kg. Les taux de sorbitol et d'inositol après traitement sont comparés aux taux témoins par le test U de Mann et Whitney (Schwartz D. Méthodes statistiques à l'usage des médecins et biologistes, Ed. Flammarion, Paris 1963). Les résultats 30 obtenus sont significatifs avec $p < 1\%$. La glycémie des animaux témoins est de $4,72 \pm 0,60$ g/l à J3. Elle passe à $3,93 \pm 0,82$ g/l chez les animaux traités par 50 mg/kg de COR 1988 et à $3,61 \pm 0,73$ g/l chez les animaux traités par 100 mg/kg. Ces abaissements de glycémie sont significatifs.

La toxicité des produits de la présente invention est déterminée chez la souris.

Le COR 1983 administré par voie orale en solution dans de l'eau en présence de gomme à 6 % ne détermine aucune mortalité à la dose de 1 g/kg.

- 5 Administré par voie intrapéritonéale en solution dans le «Tween» à 5 % il ne provoque aucune mortalité jusqu'à 100 mg/kg et entraîne 10 % de mortalité à la dose de 200 mg/kg.

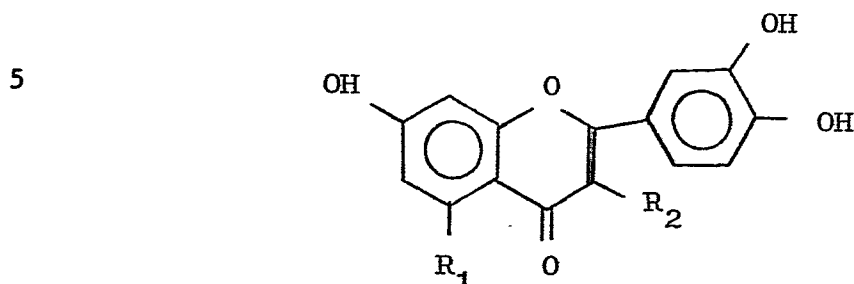
Le COR 1988 administré par voie orale en solution dans l'eau en présence de gomme à 6 % ne provoque aucune mortalité jusqu'à la dose de 3 g/kg.

- 10 Les produits faisant l'objet de la présente invention sont utiles en tant qu'hypolipidémiants. Ainsi le COR 1983 administré 2 fois à la dose de 400 mg/kg par voie orale à 20 heures d'intervalle chez la souris hypercholestérolémique entraîne 24 % de diminution de la cholestérolémie.

- Compte tenu de leurs propriétés jointes à une faible toxicité, les
- 15 produits selon la présente invention sont utiles en thérapeutique humaine et vétérinaire, par exemple dans le traitement et la prévention des complications oculaires et nerveuses du diabète ou dans le traitement du diabète et des hyperlipidémies. Les produits faisant l'objet de la présente invention peuvent être utilisés seuls ou associés à des antidiabétiques. Ils seront administrés,
- 20 associés aux véhicules et excipients appropriés, par voie orale sous forme de dragées, comprimés, sirop, ampoules buvables, par voie rectale sous forme de suppositoires, par voie parentérale en injections sous cutanées, intramusculaires, intraveineuses, par voie topique sous forme de pommades ou gels. Ils peuvent également entrer dans des compositions à usage ophtalmique sous forme
- 25 de collyres ou de pommades. Les doses administrées varieront selon l'indication et le sujet de 5 à 500 mg/j en 2 à 6 prises pour la voie orale, de 5 à 500 mg/j en une ou deux prises pour la voie rectale, de 0,5 à 50 mg par injection pour les voies parentérales.

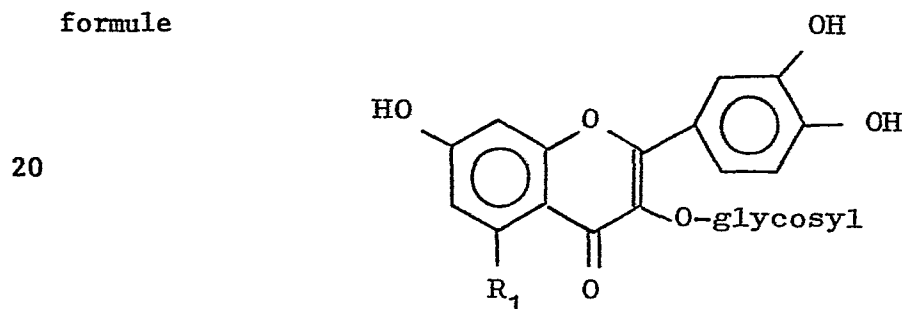
REVENDICATIONS

1 - Nouveaux produits de formule générale



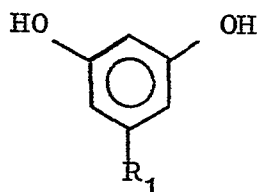
10 avec $R_1 = H$ ou OH et $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C6, cycloalcoxy de C5 à C8, méthanesulfonyloxy ou paratoluènesulfonyloxy sous réserve que R_1 soit différent de OH si $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C4.

2 - Procédé de préparation des produits selon la revendication 1 et tels
15 que $R_2 =$ méthanesulfonyloxy ou paratoluènesulfonyloxy caractérisé en ce que l'on bloque les groupements phénoliques libres d'un glycoside de flavone de formule



avec $R_1 = H$ ou OH , par exemple sous forme d'ester benzoïque, en ce que le
25 groupement $OH-3$ est libéré par action d'acide chlorhydrique concentré, puis estérifié par le chlorure de mésityle ou le chlorure de l'acide paratoluènesulfonique, et en ce que les groupements benzoates sont éliminés par traitement à la soude.

30 3 - Procédé de préparation des produits selon la revendication 1 et tels que $R_1 = H$ ou OH et $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C6 ou cycloalcoxy de C5 à C8 sous réserve que R_1 soit différent de OH si $R_2 =$ alcoxy inférieur de C2 à C4, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule R_2CH_2CN avec



en présence d'acide chlorhydrique, en ce que le dérivé ainsi obtenu réagit avec l'anhydride de l'acide dibenzyloxy-3,4 benzoïque, et en ce que la flavone ainsi préparée est débenzylée par hydrogénolyse en présence, par exemple, de palladium/BaSO₄.

5

4 - Nouveau médicament caractérisé en ce que le principe actif est constitué par au moins un produit selon la revendication 1.

5 - Nouveau médicament selon la revendication 4 utile en thérapeutique
10 préventive et curative des complications du diabète.

6 - Nouveau médicament selon la revendication 4 utile en tant qu'hypolipidémiant ou hypoglycémiant.

15 7 - Composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisée en ce qu'elle contient à titre de principe actif au moins un produit selon la revendication 1 en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0121489
Numéro de la demande

EP 84 45 0005

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
D,X	EP-A-0 019 081 (HOFFMANN-LA ROCHE) * Pages 1-5,28-33 *	1,4,7	C 07 D 311/30 A 61 K 31/35
A	--- US-A-3 661 890 (L. JURD) * Colonne 1; colonne 4, exemple 1; colonne 6, lignes 54-60; colonnes 7,8 *	1,4,7	
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 70, 1969, page 346, no. 3756g, Columbus, Ohio, US; S.E. DREWES et al.: "Isolation of 3-methoxyfisetin from Acacia mearnsi" & CHEM. COMMUN. 1968, (20), 1246-7 * Abrégé *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 311/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 09-07-1984	Examineur FRANCOIS J.C.L.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	